

## Creutzfeldt-Jakob/BSE

Tijdens de spijsvertering worden eiwitten, bijvoorbeeld uit vlees, onder invloed van enzymen gehydrolyseerd. Daarbij worden peptidebindingen verbroken. Er ontstaan eerst kleinere peptideketens die soms zijn opgebouwd uit slechts enkele aminozuren, de zogenoemde oligopeptiden.

Twee enzymen die hierbij zijn betrokken, zijn trypsine en chymotrypsine.

Trypsine zorgt ervoor dat in eiwitketens na iedere arginine-eenheid en na iedere lysine-eenheid de peptidebinding aan de kant van de C = O groep wordt verbroken. Chymotrypsine 'knijpt' op dezelfde wijze de peptidebindingen naast fenylalanine-, tyrosine- en tryptofaaneenheden.

Zoogdieren hebben in hun lichaam een kleine hoeveelheid eiwit met een speciale functie, het zogenoemde prioneiwit. Deze eiwitsoort speelt een rol bij de overdracht van signalen tussen zenuwcellen.

Hieronder is van een prioneiwit van koeien de volgorde van de eerste 15 aminozuren gegeven:

$\text{H}_2\text{N} - \text{Met} - \text{Val} - \text{Lys} - \text{Ser} - \text{His} - \text{Ile} - \text{Gly} - \text{Ser} - \text{Trp} - \text{Ile} - \text{Leu} - \text{Val} - \text{Leu} - \text{Phe} - \text{Val} \sim$

- 4p **23** Geef de structuurformule van het kleinste oligopeptide dat uit het bovenstaande fragment van 15 aminozuren ontstaat onder invloed van trypsine en chymotrypsine.

De gekke-koeien-ziekte (BSE) wordt veroorzaakt doordat de secundaire en tertiaire structuur van het prioneiwit van de koeien is veranderd. Prioneiwit met deze veranderde structuur veroorzaakt een domino effect: ook andere moleculen van het prioneiwit veranderen van structuur. Veranderd prioneiwit wordt tijdens de spijsvertering niet afgebroken.

In vlees van koeien die zijn besmet met BSE bevindt zich dus veranderd prioneiwit. Wanneer mensen dit vlees binnenkrijgen, hoopt het veranderde prioneiwit zich op in het lichaam. Hierdoor verandert het menselijke prioneiwit ook van structuur. Het veranderde prioneiwit stapelt zich op, vooral in de hersenen. Het normale hersenweefsel sterft langzaam af en er vormen zich vele, kleine holtes in de hersenen. Dit is een vorm van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob.

- 2p **24** Verklaar waarom het veranderde prioneiwit niet meer door enzymen kan worden gesplitst.

Er is ook een vorm van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob die niet door BSE wordt veroorzaakt maar door een genetische afwijking. De genetische code voor de vorming van prioneiwit is opgeslagen in het DNA van het zogenoemde PRNP gen. Onder een gen wordt hier verstaan de verzameling basenparen op het DNA die de informatie voor de volgorde van de aminozuren in een eiwit bevat.

Het DNA is opgebouwd uit twee strengen: de coderende streng en de matrijsstreng. Aan de matrijsstreng wordt het messenger-RNA (mRNA) gevormd.

In het DNA van het PRNP gen komt een zogenoemde puntmutatie voor: één basenpaar op het DNA is anders. Als gevolg van deze puntmutatie is in het mRNA ook één base anders en wordt op plaats 210 in het prioneiwit niet het aminozuur valine ingebouwd maar het aminozuur isoleucine. Hierdoor kan de fatale structuurverandering van het prioneiwit optreden.

- 3p **25** Geef van de puntmutatie het symbool van de base die op de coderende streng en op de matrijsstreng van het DNA voorkomt en geef het symbool van de base die in het mRNA anders is. Doe dit zowel voor het normale PRNP gen als voor het afwijkende PRNP gen. Gebruik gegevens uit Binas-tabel 70E en gegevens uit deze opgave.

Noteer je antwoord als volgt:

	base op de coderende streng	base op de matrijsstreng	base op het mRNA
normaal	...	...	...
afwijkend	...	...	...

- 2p **26** Leid af wat het nummer is van het basenpaar van de puntmutatie op het PRNP gen. Neem aan dat het basenpaar met nummer 1 tot het triplet behoort dat codeert voor het aminozuur met nummer 1.